

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel
Pharmazeutische Abteilung

Die Abhängigkeit der arteriovenösen
Sauerstoffdifferenz und des Sauerstoffverbrauchs
der Hinterextremität des Kaninchens
von der Durchströmungsgrösse
und der Wirkung gefässverengender Pharmaka

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

WILHELM RUTISHAUSER

von Amriswil (Thurgau)

Basel

1960

1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546715_0050

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel
Pharmazeutische Abteilung

Die Abhängigkeit der arteriovenösen
Sauerstoffdifferenz und des Sauerstoffverbrauchs
der Hinterextremität des Kaninchens
von der Durchströmungsgrösse
und der Wirkung gefässverengender Pharmaka

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

WILHELM RUTISHAUSER

von Amriswil (Thurgau)

Basel

1960

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von
Herrn Professor Dr. med. Dr. phil. h. c. Rolf Meier

Tag der Promotion: 23. Dezember 1958

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung
von Herrn Professor Dr. med. Dr. phil. h. c. R. Meier,
dem ich für seine wohlwollende Führung und Förderung meinen
aufrichtigen Dank ausspreche.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn P. D. Dr. med. J. Tripod,
der mir seine reiche Erfahrung zur Verfügung gestellt hat.



AUS DEN FORSCHUNGLABORATORIEN DER CIBA AKTIENGESELLSCHAFT BASEL
PHARMAZEUTISCHE ABTEILUNG

**DIE ABHÄNGIGKEIT DER ARTERIOVENÖSEN
SAUERSTOFFDIFFERENZ
UND DES SAUERSTOFFVERBRAUCHS
DER HINTEREXTREMITÄT DES KANINCHENS
VON DER DURCHSTRÖMUNGSGRÖSSE UND DER
WIRKUNG GEFÄSSVERENGENDER PHARMAKA**

VON

W. RUTISHAUSER

(Eingegangen am 9-3-1959).

In der pharmakologischen Analyse des Wirkungsmechanismus von kreislaufaktiven Stoffen stellt die Messung von Blutdruck und Blutdurchfluss durch verschiedene Organe eine wichtige Untersuchungsart dar (15). In steigendem Masse richtet sich das Interesse aber auch auf mit Kreislaufänderungen verbundene Stoffwechselvorgänge. Enge Beziehungen bestehen zwischen dem Stoffwechsel der Gewebe und ihrer Blutversorgung, der Kreislauf ist den Bedürfnissen der Gewebe im allgemeinen angepasst. Unklarer ist das Verhalten des lokalen Stoffwechsels bei medikamentös bedingter Durchblutungsänderung. Ursache und Wirkung sind hier besonders schwierig zu trennen.

Bestimmungen des Ruhesauerstoffverbrauchs der Säugerhinterextremität oder isolierter Muskeln gehen bis in die zweite Hälfte des letzten Jahrhunderts zurück (Lit. bei 2 und 29). Dabei ist einzelnen Untersuchern aufgefallen, dass die O_2 -Konsumation, berechnet aus arteriovenöser Sauerstoffdifferenz (= avO_2 -Differenz) und Durchfluss, bei Änderungen des letzteren nicht konstant ist.

VERZÁR (28) hat auf Grund von Experimenten am *M. gastrocnemius* der Katze angenommen, dass die Differenz des Sauerstoffdruckes zwischen Blut- und Organzelle einer der Faktoren sei, welche den Ruhestoffwechsel bestimmen. Sowohl bei Abfall der Sauerstoff-

spannung im arteriellen Blut als auch bei abnehmender Durchströmungsmenge sank der Sauerstoffverbrauch. Studien von KROGH (13) über die Kapillarzirkulation machten wahrscheinlich, dass die Zahl offener Kapillaren im ruhenden Muskel so gering ist, dass die Diffusionsgeschwindigkeit, welche ihrerseits vom O_2 -Druckgefälle abhängt, den limitierenden Faktor in der O_2 -Aufnahme darstellen kann. NAKAMURA (19) berichtet, dass der Sauerstoffverbrauch der Katzenhinterextremität — mit Ausnahme kleiner Durchströmungsmengen — unabhängig ist von Änderungen des Blutdurchflusses. RAPPORT und KATZ (23) fanden in ihren Experimenten keine eindeutigen Beziehungen zwischen O_2 -Konsum und Durchfluss. CAMMER und GRIFFITH (6) berichten, dass Blutdurchfluss und O_2 -Konsum sich parallel veränderten. REIN und SCHNEIDER (24), welche die Femoralarterie von Hunden mechanisch drosselten, fanden, dass der Sauerstoffverbrauch der Hinterextremität während dieser Zeit herabgesetzt war. Bei nur kurzer Dauer der Zuflussverminderung wurde anschliessend das O_2 -Defizit „nachgeatmet“. Bei reflektorischer Drosselung des Blutstromes fanden die gleichen Autoren (25) sogar im Falle einer gelegentlichen druckbedingten Mehrdurchblutung eine Abnahme des Sauerstoffverbrauchs der Hinterextremität ohne darauffolgende Steigerung, was als direkter Einfluss der sympathischen Nerven auf den Stoffwechsel gedeutet wurde. Ähnliche Versuche von PAPPENHEIMER (21) ergaben bei elektrischer oder reflektorischer Erregung der Vasoconstrictoren ebenfalls eine Abnahme des O_2 -Konsums. Der Autor nahm jedoch an, dass eher vasculäre als direkte metabolische Einflüsse dafür verantwortlich waren.

In diesem Zusammenhang und als Typus einer pharmakologischen Wirkung ist der Einfluss von Adrenalin von besonderem Interesse. BORNSTEIN (3), der als einer der ersten diese Frage an der Hinterextremität des Hundes untersuchte, fand keinen Einfluss von Adrenalin auf deren O_2 -Konsum, obwohl eine stimulierende Wirkung dieses Pharmakons auf den O_2 -Verbrauch des Ganztieres von mehreren Autoren angegeben worden war. (Lit. bei 27 u. 1) GRIFFITH und HUMMEL (9) konstatierten eine Abnahme des Sauerstoffverbrauchs an der Hinterextremität der Katze. PAPPENHEIMER (21) fand anderseits, dass Adrenalin Dosen, welche eine Vasoconstriction erzeugen, einen Anstieg der O_2 -Konsumation der Hundehinterextremität verursachten. Er beobachtete diesen Mehrverbrauch jedoch nicht regelmässig. BÜCHERL und SCHWAB (4) sahen bei gleichbleibender Durchblutung eine Zunahme der arteriovenösen Differenz und damit des Sauerstoffverbrauchs des ruhenden Hundeskelettmuskels nach intraarterieller

Adrenalinapplikation. KRAMER und SCHÄFER (12) konstatierten hingegen am M. gastrocnemius des Hundes und an der Hinterextremität bei i.v. und i.a. Adrenalingaben, welche die Durchflussmengen um ca. 20% oder mehr verkleinerten, eine Abnahme des Sauerstoffverbrauchs. Auch v. JSSEKUTZ (11) fand bei intravenöser Adrenalininfusion, welche infolge Blutdrucksteigerung eine Mehrdurchblutung bewirkte, eine Abnahme des Sauerstoffverbrauchs an der Hundehinterextremität.

Sucht man nach einer Erklärung für diese uneinheitlichen Ergebnisse, sowohl was den Sauerstoffverbrauch bei veränderter Blutzufuhr als auch unter Adrenalin betrifft, so mag sie z.T. in der ungleichen Gewebeszusammensetzung der untersuchten Objekte bei verschiedenen Tierarten, in methodischen Differenzen (Narkose) wie auch in der unterschiedlichen Dosierung und Applikationsart des Adrenalins zu finden sein. Man gewinnt den Eindruck, dass verschiedene Wirkungen des Adrenalins, darunter vor allem lokale Gefäß- und Stoffwechselwirkungen interferieren.

Wenn man den Effekt von kreislaufaktiven Pharmaka auf den Sauerstoffkonsum untersucht, so muss man zunächst die Frage abklären, ob Änderungen des Sauerstoffverbrauchs allein durch Änderungen des Blutdurchflusses erklärbar sind. Um diese Frage zu entscheiden, bestimmten wir die gegenseitige Abhängigkeit von Durchfluss und O₂-Konsum an der unbehandelten Hinterextremität bei mechanischer Durchblutungsänderung. Auf Grund dieser Ergebnisse versuchen wir einen Beitrag zur Frage der Wirkung von gefäßverengenden Pharmaka auf den Sauerstoffumsatz der Hinterextremität unter analogen Bedingungen zu leisten. Wir wählten hierfür Adrenalin und Privin.

Voraussetzung für die Beurteilung des O₂-Konsums ist die kontinuierliche Bestimmung von Durchblutung und arteriovenöser O₂-Differenz. Wichtig ist, dass der eine Faktor, die Durchblutung, willkürlich variiert bzw. konstant erhalten werden kann, um die Beziehungen der beiden Größen einfacher zu erkennen. Die angewandte Methode, fortlaufende Bestimmung der O₂-Differenz mit optischer Registrierung von arteriellem und venösem O₂-Haemoglobin und Anpassung der Durchblutung mit einem Rollenpumpensystem, erfüllt diese Voraussetzungen.

METHODIK

Die Versuche wurden an 44 männlichen und weiblichen Kaninchen von 1,9 bis 3,0 kg Körpergewicht durchgeführt. Narkose 1,2 - 1,5 g/kg Urethan s.c., z.T. i.v. Das Blut wurde mit 0,015 g/kg Heparin ungerinn-

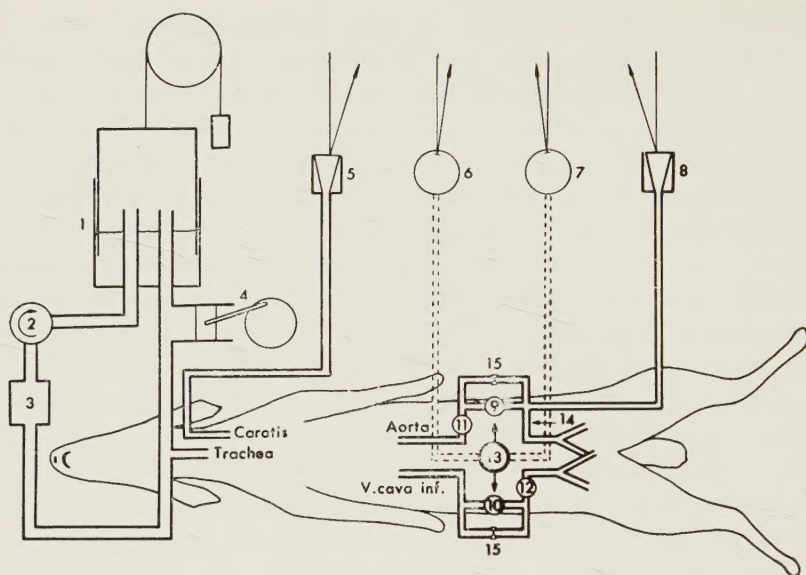


ABB. 1

Schema der Versuchsanordnung.

1) Spirometer; 2) Umwälzpumpe; 3) CO₂-Absorber; 4) Starlingpumpe; 5) Manometer, Carotisdruck; 6) Galvanometer, Rotlicht; 7) Galvanometer, Infrarotlicht; 8) Manometer, Perfusionsdruck der Hinterextremität; 9) Küvette arteriell; 10) Küvette venös; 11) Rollenpumpe arteriell; 12) Rollenpumpe venös (nur in einem Teil der Versuche); 13) Lichtquelle und Photozellen für Rot- und Infrarotlicht, schwenken alle 10 Sekunden zwischen arterieller und venöser Küvette hin und her; 14) Ort der Injektion; 15) Klemme des Nebenschlusses, geschlossen; wenn der Nebenschluss offen ist, sorgt eine andere Pumpe für konstante Durchströmung der Küvetten.

bar gemacht. Um eine möglichst konstante Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes zu erhalten, wurden die Tiere in einem geschlossenen Atemsystem mit 95% O₂ und 5% CO₂ mittels einer Starlingpumpe beatmet; mit 0,0002 g/kg *d*-Tubocurarin wurden spontane Bewegungen ausgeschaltet.

Der arterielle Zufluss zur Hinterextremität wurde mittels einer auf beliebige Fördermenge einstellbaren Rollenpumpe konstant gehalten. In einer Anzahl der Versuche wurde auch im venösen Abfluss eine Rollenpumpe gleicher Leistung eingesetzt, ohne dass dadurch die Versuchsergebnisse verändert worden wären.

Die arterielle und venöse O₂-Sättigung wurde laufend photometrisch mit einer Apparatur bestimmt, die von MEIER, TRIPOD und WIRZ⁽¹⁾ entwickelt und eingehend beschrieben wurde (16). Es handelt sich dabei um eine abwechselnde Durchleuchtung von zwei planparallelen

⁽¹⁾ Herrn E. WIRZ möchte ich für seine technische Mithilfe bestens danken.

Küvetten, von denen die eine von arteriellem, die andere von venösem Blut durchströmt wird. Die Durchlässigkeit des Blutes für Rot- und Infrarotlicht wird mittels zwei abgestimmter Photozellen gemessen und photokymographisch registriert. Beim Lesen der Kurven ist zu berücksichtigen, dass im Rotlicht Ausschläge nach oben eine Zunahme der Durchlässigkeit anzeigen, während eine Durchlässigkeitszunahme im Infrarotlicht durch Ausschläge nach unten gekennzeichnet ist. Da Oxyhaemoglobin für Rotlicht durchlässiger, für Infrarot aber weniger durchlässig ist als reduziertes Haemoglobin, zeigt sich eine Zunahme der O₂-Sättigung demnach durch Ansteigen von Rotlicht und Infrarotlicht (siehe ABB. 2). Arterielle und venöse Blutproben wurden in jedem Versuch entnommen und deren Sauerstoffgehalt manometrisch nach VAN SLYKE bestimmt. Damit wurde die Eichung der photometrischen O₂-Messung vorgenommen.

Mittels eines Glasplattenmanometers wurde der Druck peripher der arteriellen Rollpumpe (Perfusionsdruck) laufend registriert. Auf die gleiche Weise wurde der arterielle Blutdruck im übrigen Kreislauf gemessen. Die Körpertemperatur wurde mit Hilfe einer Wärmeunterlage zwischen 37,5 und 38° C gehalten. Die zu- und ableitenden Schläuche, die Küvetten und Pumpen wurden mit heparinisiertem Blut eines anderen Kaninchens gefüllt. Blutverluste durch Entnahmen von Blutproben wurden ersetzt. Das Volumen des extrakorporellen, künstlichen Kreislaufes betrug auf der arteriellen und venösen Seite total 21 ml. Ein Schema der Versuchsanordnung zeigt ABB. 1.

Die Operation bestand im Eröffnen der Bauchhöhle im Bereich der Linea alba. Unmittelbar oberhalb der Bifurkation wurden in Aorta und V. cava nach cranial und caudal Polyaethylenkatheter eingebunden, die zur Pumpe und O₂-Messapparatur führten. Hierauf wurde der Darm reponiert und die Bauchwand schichtweise verschlossen. Eine Blutdruckkanüle wurde in die linke A. carotis und eine Atmungskanüle in die Trachea eingebunden.

RESULTATE

I. — *Abhängigkeit der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz und des Sauerstoffkonsums vom Durchfluss.*

Um die Wirkung von Pharmaka auf den aus avO_2 -Differenz und Blutdurchfluss berechneten Sauerstoffkonsum beurteilen zu können, bestimmten wir zunächst die Abhängigkeit dieser Grössen voneinander an 12 unbehandelten Tieren.

Durch künstliche Beatmung erreichten wir eine konstante Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes. (Mittelwert = 18,1 Vol. %, $\sigma_{\bar{x}} = \pm 0,4$ Vol. %). Änderungen der arteriovenösen Differenz zeigten sich demnach direkt im venösen Blute.

Die Anpassung der Durchströmungsgrösse durch eine Rollenpumpe bewirkt nach wenigen Minuten eine konstante venöse Sauerstoffsättigung. Diese Zeit wird benötigt, bis sich ein Gleichgewicht zwischen dem neuen Sauerstoffangebot und dem entsprechend veränderten Sauerstoffverbrauch einstellt. Ausserdem verstreichen je nach

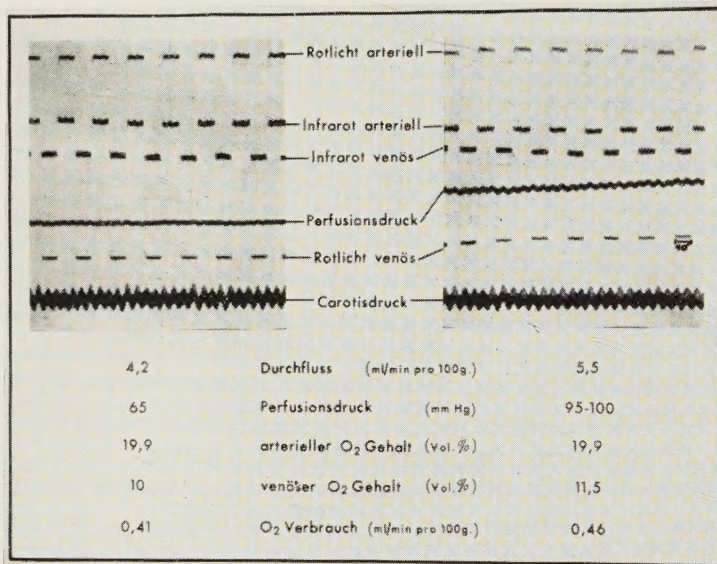


ABB. 2

Wirkung der Durchströmungsmenge auf Perfusionsdruck, avO_2 -Differenz und O_2 -Verbrauch der Kaninchenhinterextremität, bezogen auf 100 g Hinterextremitätsgewebe. Carotidruck 110 mm Hg.

Durchflussgeschwindigkeit einige Sekunden, bis das venöse Blut vom Gewebe die Photozelleneinheit erreicht hat. Zur Berechnung des Sauerstoffverbrauchs verwendeten wir nur Werte, welche nach Eintritt eines stationären Zustandes gefunden wurden. Die Messungen an einem Tier verteilten sich meist auf einen Zeitraum von ca. 1 Std. Bei Wiedereinstellen derselben Durchströmungsmenge nach dieser Zeit fanden wir im Mittel eine Abnahme des O_2 -Konsums von 5,2% ($\sigma_{\bar{x}} = \pm 1,0\%$). Blutdurchfluss und Sauerstoffkonsum bezogen wir auf 100 g frisches Hinterextremitätsgewebe. Das von der Pumpe

Durchfluss - av O₂ Differenz

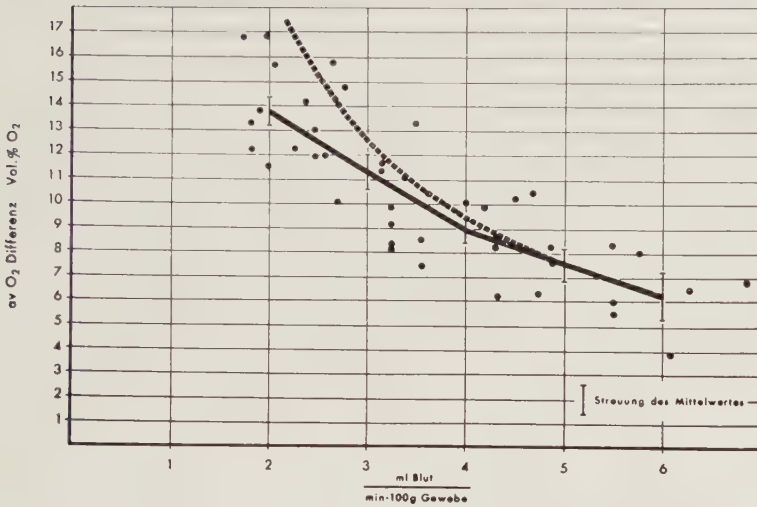


ABB. 3

avO₂-Differenz in Abhängigkeit vom Blutdurchfluss der Kaninchenhinterextremität.
 Abszisse : Durchfluss in ml/min bezogen auf 100 g Hinterextremitätsgewebe.
 Ordinate : avO₂-Differenz in Vol. %. Wenn der Sauerstoffverbrauch konstant wäre, müsste die avO₂-Differenz bei abnehmendem Durchfluss stärker ansteigen.

Durchfluss-O₂-Verbrauch

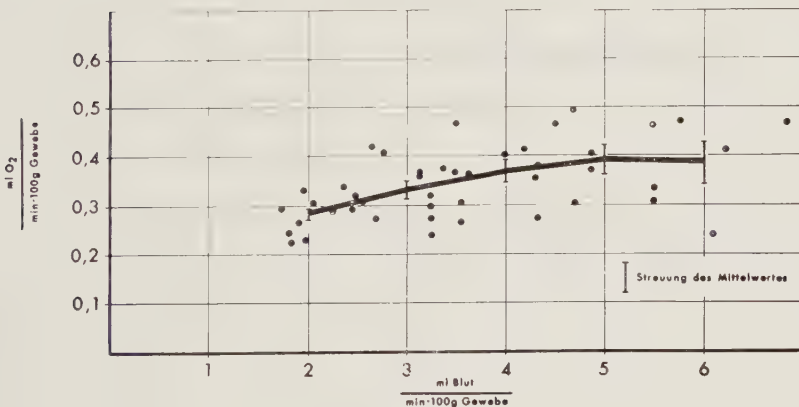


ABB. 4

O₂-Verbrauch in Abhängigkeit vom Blutdurchfluss der Kaninchenhinterextremität.
 Abszisse : Durchfluss in ml/min bezogen auf 100 g Hinterextremitätsgewebe.
 Ordinate : O₂-Verbrauch in ml/min bezogen auf 100 g Hinterextremitätsgewebe.
 Korrelationskoeffizient = + 0,54.

durchblutete Gewebe stellten wir am Ende der Versuche durch Anfärben mit Trypanblau von der arteriellen Strombahn aus fest. Ein Beispiel dieser Durchströmungsversuche zeigt ABB. 2.

Bei einem Durchfluss von mehr als ca. 5 ml Blut/min pro 100 g Gewebe konnten wir keine sichere Wirkung von Veränderungen des Durchflusses auf den O_2 -Konsum feststellen. Deshalb interessierten vor allem kleinere Durchströmungsmengen.

In allen Versuchen nahm bei Verminderung des Durchflusses die avO_2 -Differenz zu und umgekehrt ergab sich bei Steigerung des Durchflusses eine Abnahme der avO_2 -Differenz. Abb. 3 zeigt die Abhängigkeit der avO_2 -Differenz vom Blutdurchfluss. Die Mittelwerte liegen auf einer von rechts nach links ansteigenden Kurve. Sie verläuft gegen

Durchfluss-Perfusionsdruck

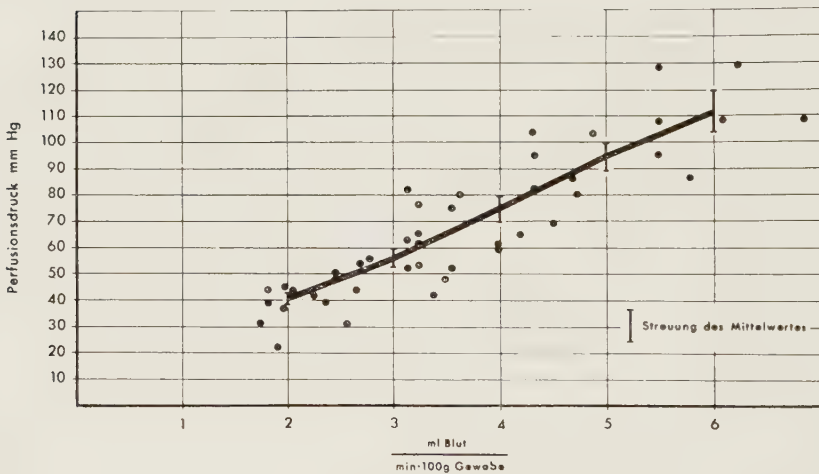


ABB. 5

Perfusionsdruck in Abhängigkeit vom Blutdurchfluss der Kaninchenhinterextremität.
Abszisse : Durchfluss in ml/min bezogen auf 100 g Hinterextremitätsgewebe.
Ordinate : Perfusionsdruck in mm Hg.

einen Punkt auf der Ordinate, der ungefähr dem arteriellen O_2 -Gehalt entspricht. Denn selbst bei langsamster Zirkulation finden sich im venösen Blut noch geringe Sauerstoffmengen. Wäre der Sauerstoffkonsum konstant, so müssten die Mittelwerte theoretisch auf einer Hyperbel mit den Koordinatenachsen als Asymptoten liegen.

In Abb. 4 ist der Sauerstoffverbrauch in Abhängigkeit vom Durchströmungsvolumen aufgetragen. Man erkennt, dass der O_2 -Konsum

bei Steigerung des Durchflusses über ein gewisses Mass nicht mehr weiter ansteigt. Eine scharfe Grenze lässt sich bei dem allmählichen Übergang der Kurve in die Horizontale nicht angeben. Bei einem Durchfluss von 4-5 ml/min pro 100 g Gewebe hat der O_2 -Konsum seinen Maximalwert erreicht und beträgt im Mittel etwas weniger als 0,4 ml/min pro 100 g. Beim halben Durchfluss beläuft er sich noch auf ca. $\frac{3}{4}$ dieses Wertes. Beim Absinken der Durchströmungsmenge unter ein bestimmtes Mass tritt demnach ein Einfluss auf, der den

Perfusionsdruck - O_2 Verbrauch

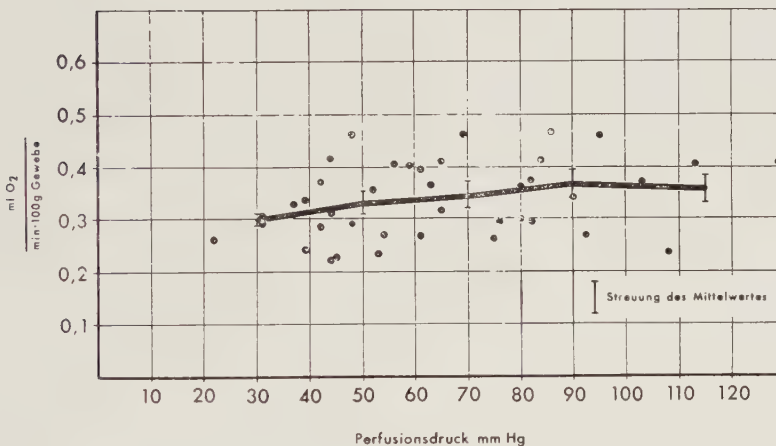


ABB. 6

O_2 -Verbrauch der Kaninchenhinterextremität in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck.
Abszisse: Perfusionsdruck in mm Hg.

Ordinate: Sauerstoffverbrauch in ml/min bezogen auf 100 g Hinterextremitätsgewebe.

Korrelationskoeffizient = + 0,31.

Sauerstoffverbrauch herabsetzt. Die Ursache könnte eine Veränderung der Qualität des Stoffwechsels aber auch eine bestimmt geartete Abnahme der Durchströmung des O_2 -verbrauchenden Gewebes sein.

In Abb. 5 wurden der Durchfluss gegen den Perfusionsdruck (: arterieller Druck gemessen peripher der Rollpumpe) aufgetragen. Einem Durchfluss von 4-5 ml/min pro 100 g Gewebe entspricht ein Perfusionsdruck von 75 - 95 mm Hg. Daraus ist zu schliessen, dass die O_2 -Aufnahme der Hinterextremität beim Absinken des arteriellen Druckes unter diesen Wert abnimmt. Dies ist auch aus Abb. 6 zu entnehmen, in welcher der O_2 -Konsum gegen den Perfusionsdruck auf-

getragen ist. Diese zeigt ähnliche Verhältnisse wie Abb. 4, die den O_2 -Konsum in Abhängigkeit vom Durchströmungsvolumen darstellt. Dass die entsprechenden Korrelationen nicht gleich straff sind, liegt wohl an der nicht völlig linearen Beziehung zwischen Durchströmungsgrösse und Druck.

Diese Versuche ergeben somit ein eindeutiges Bild der bei mechanisch-willkürlicher Änderung der Durchströmung eintretenden Verhältnisse. Sinkt das Durchflussvolumen unter 4-5 ml Blut/min pro 100 g Hinterextremitätsgewebe, so nimmt der Sauerstoffverbrauch ab. Auf die möglichen Ursachen werden wir in der Diskussion eingehen.

II. — *Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz und Sauerstoffkonsum unter Adrenalin und Privin.*

Da schon mehrere Autoren den Sauerstoffkonsum der Hinterextremität von verschiedenen Tieren unter Adrenalin untersucht haben, wobei unter Änderung von Durchfluss und avO_2 -Differenz die Resultate nicht eindeutig waren, führten wir Messungen durch, bei denen der eine Faktor nämlich der Durchfluss — konstant blieb. Dies erreichten wir mittels einer Rollpumpe, welche gegen einen Druck von 0 - 300 mm Hg eine konstante Blutmenge förderte. Wir entschlossen uns zu dieser Methode — obwohl man ihr den Vorwurf machen kann, sie werde den realen Verhältnissen nicht gerecht — aus folgenden Gründen :

Erstens könnte die durch Adrenalin bedingte Durchblutungsänderung allein schon Ursache einer veränderten Sauerstoffaufnahme sein.

Zweitens ist die richtige zeitliche Zuordnung von kurzfristigen Durchfluss- und avO_2 -Differenzänderungen nicht sicher möglich. Solange eine Veränderung der Strömung vorliegt, wird der momentane O_2 -Konsum falsch berechnet werden.

Drittens sind absolute Messungen des Durchflusses bei kurzfristigen Änderungen oft mit Fehlern behaftet.

Neben dem konstanten Durchfluss durch die Hinterextremität bestand in unsern Experimenten eine konstante O_2 -Sättigung des arteriellen Blutes, so dass wir Änderungen des Sauerstoffkonsums allein an der venösen O_2 -Sättigung ersahen.

Wir prüften die Wirkung von Adrenalin in den Dosen von 0,01, 0,1, 1, 3 und 10 γ /kg i.a. und von Privin in den Dosen von 1, 10 und 30 γ /kg i.a. Die grösseren Adrenalindosen und alle Privindosen bewirkten ein Ansteigen des Perfusionsdruckes als Ausdruck einer Erhöhung des Gefässwiderstandes in der Hinterextremität. 0,01 γ /kg Adrenalin i.a. hatte bei einem Teil der Tiere ein Absinken des

Perfusionsdruckes zur Folge. Die Wirkungen von Adrenalin und Privin sind in den Abb. 7, 8 und 9 an Beispielen veranschaulicht.

Unabhängig von der Richtung der Reaktion des Gefäßgebietes

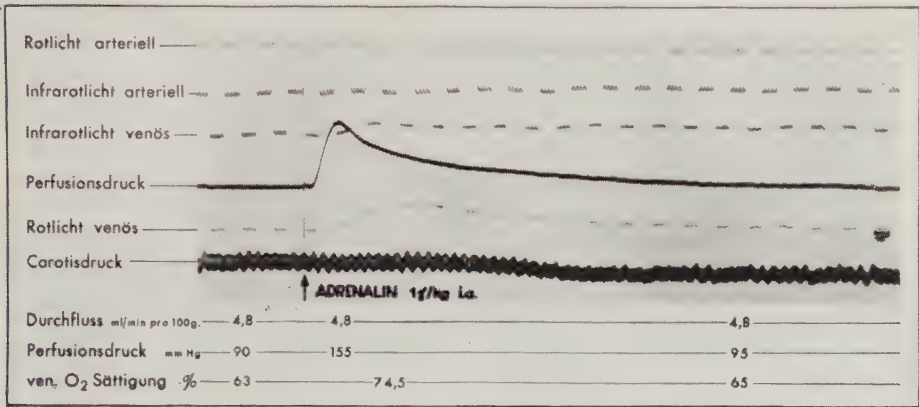


ABB. 7

Wirkung von 1 γ /kg Adrenalin i.a. auf venöse O₂-Sättigung und Perfusionsdruck der mit gleichbleibendem Blutvolumen durchströmten Kaninchenhinterextremität. Arterielle Sättigung 98%. Carotisdruk 100 mg Hg.

zeigte sich ein Anstieg der venösen O₂-Sättigung, was einer Abnahme des Sauerstoffverbrauches entspricht. Die sich aus diesen Versuchen ergebenden Werte werden in Abb. 10 zusammengefasst dargestellt.

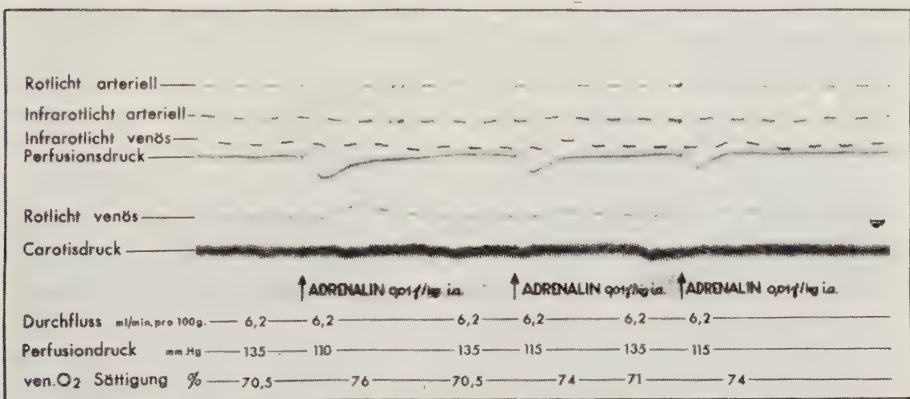


ABB. 8

Wirkung von 0,017 γ /kg Adrenalin i.a. auf venöse O₂-Sättigung und Perfusionsdruck der mit gleichbleibendem Blutvolumen durchströmten Kaninchenhinterextremität. Arterielle Sättigung 100%. Carotisdruk 125 mm Hg.

Abb. 10 zeigt im oberen Teil die mittlere Zunahme des venösen O_2 -Gehaltes im Moment stärkster Pharmakonwirkung. Diese ist zufolge der gleichbleibenden Durchströmung und arteriellen Sättigung ein unmittelbares Mass der Verminderung der O_2 -Aufnahme. Man erkennt eine deutliche Dosisabhängigkeit.

Diesen quantitativen Angaben muss allerdings keine direkte physiologische Bedeutung zukommen, da wir ja mit konstantem Durchfluss durchströmten. Diesen stellten wir jeweils so ein, dass der Perfusionsdruck vor Pharmakongabe dem Druck im übrigen Kreislauf des Kaninchens ungefähr entsprach und einen Wert über 4 - 5 ml Blut/min

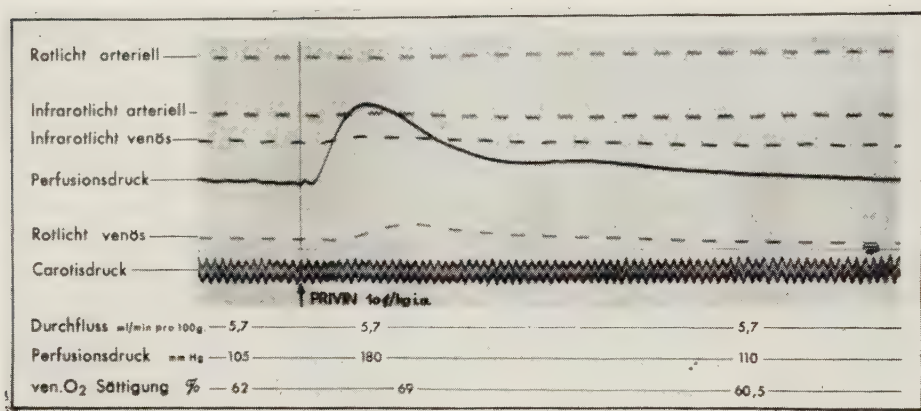


ABB. 9

Wirkung von 10g/kg Pravin i.a. auf venöse O_2 -Sättigung und Perfusionsdruck der mit gleichbleibendem Blutvolumen durchströmten Kaninchenhinterextremität. Arterielle Sättigung 100%. Carotisdruk 110 mm Hg.

pro 100 g Hinterextremitätsgewebe erwarten liess. Nach Pharmakongabe steigt der periphere Druck z.T. erheblich an. Er dürfte dabei angenähert Werten entsprechen, die bei i.v. Gabe 10 - 50 fach höherer Gaben von Adrenalin und Pravin im grossen Kreislauf auftreten würden. Insofern besitzen die Werte mit der von uns gewählten konstanten und optimalen Durchströmungsgrösse doch eine gewisse Relation zu physiologischen Verhältnissen.

Im unteren Teil zeigt Abb. 10 die durch das Pharmakon bewirkte Änderung des Perfusionsdruckes. Es fällt die Beziehung zwischen Druckanstieg und Zunahme des venösen O_2 -Gehaltes auf. 1g/kg Adrenalin i.a., welches ungefähr den gleichen Druckanstieg bewirkte wie 10g/kg Pravin i.a., ergab den gleichen mittleren Anstieg der O_2 -Sättigung.

Es tritt demnach unter Adrenalin- bzw. Privin eine Abnahme des Sauerstoffverbrauchs auch dann ein, wenn die Durchströmungsgrösse auf dem optimalen Wert, der sich aus der Versuchsserie 1 ergab, gehalten wird. Die Deutung dieses Verhaltens wird zu diskutieren sein.

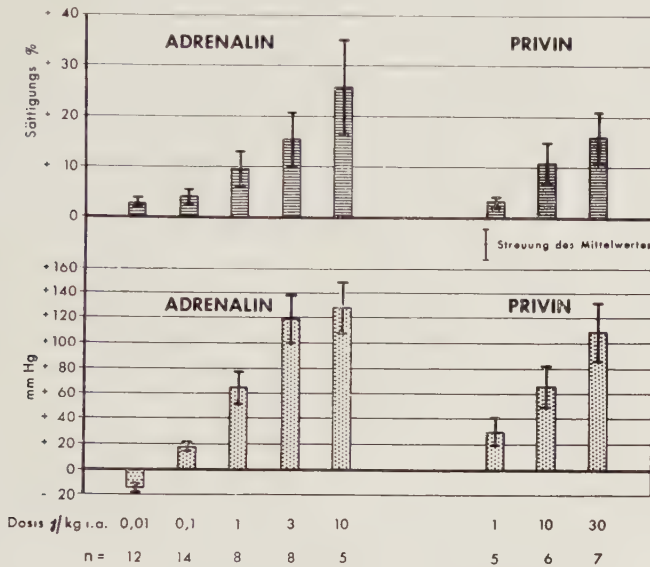


ABB. 10

Oben: Zunahme der venösen O_2 -Sättigung der mit gleichbleibendem Blutvolumen durchströmten Kaninchenhinterextremität in Abhängigkeit von verschiedenen Adrenalin- und Privindosen. Arterielle Sättigung konstant.

Unten: Änderung des Perfusionsdruckes der mit gleichbleibendem Blutvolumen durchströmten Kaninchenhinterextremität in Abhängigkeit von der Dosis.

n = Anzahl der Versuche.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Bei der Perfusion der Hinterextremität werden eine Reihe verschiedenartiger Gewebe durchströmt (Muskulatur, Haut, Stützgewebe u.s.w.). Wie weit jede Gewebeart für den Durchfluss und die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz im gesamten verantwortlich ist, können wir, — besonders bei Änderung der Durchströmungsgrösse und unter Pharmakoneinwirkung — nicht angeben. Es ist aber bekannt, dass z.B. zwischen Muskulatur und Haut in dieser Hinsicht deutliche Unterschiede bestehen.

Unsere Untersuchungen und Berechnungen beruhen auf der Annahme, dass der tatsächliche Sauerstoffverbrauch als Produkt aus arteriovenöser Sauerstoffdifferenz und Blutdurchfluss jederzeit an-

gegeben werden kann. Beim Vorliegen eines Sauerstoffvorrats in bestimmten Geweben (18) muss diese Annahme aber nicht unbedingt zutreffen. Es wäre deshalb vielleicht sinnvoll, in Anlehnung an den von PAPPENHEIMER (21) eingeführten Ausdruck „apparent oxygen consumption“ den so berechneten Sauerstoffkonsum als „offenbarer O_2 -Verbrauch“ zu bezeichnen.

Die Gewebeatmung ist in einem weiten Bereich von der Konzentration des Sauerstoffs unabhängig. Sie beginnt erst bei sehr niedrigem intrazellulärem O_2 -Druck abzusinken (17, 30). Dieser intrazelluläre Sauerstoffdruck ist gleich der Differenz aus Sauerstoffdruck in der Kapillare und dem längs des Diffusionsweges auftretenden Druckabfall. Der letztere wurde von KROGH am Modell des Gewebezyinders mit zentraler Kapillare berechnet (13). Der Sauerstoffdruck im Kapillarblut wird aber ebenfalls geringer längs der Kapillare vom arteriellen zum venösen Schenkel. Diese Abnahme ist abhängig vom Sauerstoffverbrauch des Gewebes und von der Blutmenge, welche pro Zeiteinheit durch die Kapillare fließt (20). Sinkt der Durchfluss unter ein gewisses Mass, so wird zuerst im venösen Kapillarende der Sauerstoffdruck absinken und als Folge davon auch in den Gewebeteilen, welche am venösen Ende des Gewebezyinders liegen. Unterschreitet dieser Druck den kritischen Wert, so muss der O_2 -Verbrauch abnehmen. Wird eine Anzahl von Kapillaren überhaupt nicht mehr durchblutet, so wird der Diffusionsweg von den noch durchbluteten Kapillaren zu den periphersten Zellen des neu zu versorgenden „Gewebezyinders“ grösser. Damit sinkt der O_2 -Druck in jenen Zellen und der O_2 -Verbrauch kann ebenfalls geringer werden. Das wäre eine Erklärung für die Abnahme des Sauerstoffverbrauchs bei verminderter Durchblutung. Obwohl nach unsern Messungen im venösen Blut noch reichlich Sauerstoff vorhanden ist wird die Sauerstoffversorgung „unzureichend“. Sauerstoffdruck und Sauerstoffsättigung sind bei einem bestimmten pH durch die Dissoziationskurve verknüpft. Wir führten jedoch keine pH Messungen durch und können deshalb keine genaueren Angaben über den Sauerstoffdruck des venösen Blutes machen. Es ist somit möglich, dass die Abnahme des O_2 -Verbrauches beim Absinken der Durchströmungsgrösse nur eine Folge des sinkenden O_2 -Partialdruckes hauptsächlich im venösen Kapillarschenkel darstellt. Es ist aber auch denkbar, dass eine qualitative Änderung des Stoffwechsels des gesamten durchströmten Gebietes durch die Abnahme der Durchströmungsgrösse bewirkt wird. Auch eine solche könnte sekundär einen verminderten O_2 -Verbrauch bedingen.

Eine Deutung der Wirkung von Adrenalin und Pravin auf den Sauer

stoffkonsum der Hinterextremität kann zunächst auf Grund der lokalen Kreislaufveränderungen gesucht werden. Eine Abnahme des O_2 -Verbrauches wäre bei gefässverengenden Dosen verständlich, aber nicht bei gefässerweiternden. Man kann annehmen, dass durch diejenigen Dosen, welche eine Erhöhung des Perfusionsdruckes bewirken, die Arteriolen und eventuell auch die Kapillaren verengt oder partiell verschlossen werden. Der Diffusionsweg zum Ort des Sauerstoffverbrauchs wird dadurch grösser, die Diffusionsoberfläche geringer. Wenn der O_2 -Druck in den entferntesten Zellen unter den kritischen Wert absinkt, nimmt die Atmung ab.

Folgende Erklärungsmöglichkeit steht damit im Zusammenhang: Obwohl in unserer Anordnung die Blutmenge, welche die Hinterextremität durchströmt, konstant und optimal bleibt, nimmt der O_2 -Verbrauch ab. Dies ist kreislaufmechanisch möglich, wenn der Durchfluss durch die für den Stoffwechsel massgebenden Kapillaren unter Adrenalin und Privin geringer wird. Das Blut könnte dann unter Umgehung der „Orte des Sauerstoffverbrauchs“ durch die arteriovenösen Anastomosen fließen und deshalb sauerstoffreicher im venösen Gefässgebiet erscheinen. Gegen diese Auffassung spricht jedoch, dass Adrenalin nach verschiedenen Autoren die arteriovenösen Kurzschlüsse verengt (Lit. bei 10). Es ist allerdings zu bedenken, dass bei unserer konstanten Durchblutung die durch das Pharmakon bedingte Druckänderung ein „Durchbrechen“ der arteriovenösen Anastomosen bewirken können. Einen Hinweis, jedoch keinen Beweis hierfür, sehen wir im ungefähr parallelen Ansteigen des venösen O_2 -Gehaltes unter Adrenalin- und Privindosen, welche ungefähr den gleichen Druckanstieg bewirken. Nicht erklärt ist damit allerdings, weshalb auch bei Adrenalinindosen, welche zu einem Absinken des Perfusionsdruckes führen, im Mittel eine Zunahme des venösen O_2 -Gehaltes eintrat. Eine aktive Erweiterung der arteriovenösen Anastomosen wäre natürlich die einfachste Erklärung. In der Literatur konnten wir keine entsprechenden Angaben finden. Nach HÜRLIMANN und BUCHER (10) verengt Adrenalin die arteriovenösen Anastomosen am Kaninchenohr schon in geringeren Konzentrationen als die Arteriolen.

Es ist deshalb möglich, dass ein anderer, nicht mit den Änderungen der Haemodynamik zu erklärender Mechanismus den O_2 -Konsum herabsetzt. LUNDHOLM (14) fand z.B. an der Katze vermehrte Milchsäurebildung und Abnahme des Sauerstoffverbrauchs der Extremität bei Adrenalinindosen, welche einen vermehrten Durchfluss zur Folge haben. Mehrere Autoren beschreiben Glykogenolyse und das Auftreten vermehrter Milchsäure im Skelettmuskel nach Adrenalin (Lit. bei 27, 26),

was im Zusammenhang mit teilweiser Umstellung des Gewebestoffwechsels auf anaerobe Tätigkeit zu erklären wäre.

Am Ganztier fanden, wie schon erwähnt, die meisten Untersucher nach z.T. recht grossen subcutanen oder intravenösen Adrenalingaben eine Steigerung des O_2 -Umsatzes (Lit. bei 27, 1, 5). Reaktionen in den übrigen Gefässgebieten, besonders am Herzen und in der Leber sind hier in Betracht zu ziehen. So vermag Adrenalin den Sauerstoffverbrauch des Herzens weit über den durch Arbeitssteigerung bedingten Anteil zu vermehren (8). Bei jenen Untersuchungen am Ganztier handelt es sich zudem meist um O_2 -Bilanzen über Minuten und Stunden. Eine Steigerung der O_2 -Aufnahme nach dieser Zeit kann aber bei dem raschen Abbau des Adrenalins kaum mehr als direkte Adrenalinwirkung aufgefasst werden. Die später auftretenden „Nachatmungsvorgänge“, welche sich über lange Zeit erstrecken, könnten mit der Hyperglykaemie und der Oxydation eines Teiles der vermehrt gebildeten Milchsäure zusammenhängen. Zur Erklärung der direkten Stoffwechselwirkung des Adrenalins auf die Hinterextremität sind somit weitere Untersuchungen am Kaninchen nötig.

Auf Grund der durchgeführten Untersuchungen kann also nicht mit Sicherheit entschieden werden, wodurch die Abnahme des O_2 -Verbrauchs unter Adrenalin und Privin bedingt ist. Nur ein lokaler zirkulatorischer Effekt von besonderem qualitativem Charakter oder eine qualitative Änderung des Stoffwechsels des gesamten durchströmten Gebietes kommt als Ursache in Betracht.

Es sei noch bemerkt, dass die ausgearbeitete Methode geeignet sein dürfte, andere analoge Stoffwechselfragen zu bearbeiten. Von besonderem Interesse wäre in dieser Hinsicht das Problem, ob Stoffe, welche die gefässverengende Wirkung von Adrenalin und Privin aufheben, auch die Stoffwechselwirkung derselben beeinflussen oder nicht. Sollten sich in dieser Hinsicht Unterschiede ergeben, so dürfte dieses von grundsätzlichem Interesse für die Beurteilung derartiger pharmakologischer Wirkungen sein. Die beschriebene Methode bietet deshalb noch verschiedenartige Anwendungsmöglichkeiten.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird eine Methode beschrieben, mit deren Hilfe die intakte, ruhende Hinterextremität des Kaninchens mit konstantem, variierbarem Blutvolumen pro Zeiteinheit durchströmt werden kann. Gleichzeitig wird mit Hilfe fortlaufender optischer Registrierung die arteriovenöse

Sauerstoffdifferenz und aus dieser und dem Durchfluss der offenbare Sauerstoffverbrauch bestimmt. Mit dieser Methode wird das Problem des Zusammenhanges von Blutdurchfluss und Sauerstoffverbrauch bearbeitet.

Das Ergebnis der durchgeführten Versuche ist folgendes :

Wird der Durchfluss durch die Hinterextremität variiert, so bleibt der Sauerstoffverbrauch konstant, solange ein Durchflussvolumen von ungefähr 4 - 5 ml Blut/min pro 100 g Hinterextremitätsgewebe nicht unterschritten wird. Wird der Durchfluss jedoch kleiner, so nimmt der Sauerstoffverbrauch ab. Als Ursache kommt eine Minderdurchblutung O₂-verbrauchender Gewebe, eine qualitative Änderung der Durchblutung oder eine qualitative Stoffwechseländerung des gesamten durchströmten Gewebes in Frage, die sekundär den O₂-Verbrauch beeinträchtigt.

Unter Adrenalin (0,01 - 10 γ /kg i.a.) und Privin (1 - 30 γ /kg i.a.) wird die arteriovenöse O₂-Differenz und der O₂-Verbrauch bei optimalem konstantem Durchfluss bestimmt. Unter diesen Bedingungen vermindert sich die arteriovenöse Differenz und damit der Sauerstoffverbrauch. Dieser Effekt kann nur durch eine lokal veränderte Durchblutungsart oder durch eine qualitative Änderung des Stoffwechsels des gesamten durchströmten Gefäßgebietes bedingt sein. In einem dieser Faktoren, die weiterer Analyse bedürfen, muss die Ursache der Wirkung gefäßverengender Pharmaka auf den Stoffwechsel beruhen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. — ANTAL J., SCHLEINZER R. *Pflügers Arch.*, 1941, 244, 499.
2. — BARCROFT J. *Erg. Physiol.*, 1908, 7, 699.
3. — BORNSTEIN A. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.*, 1928, 127, 63.
4. — BÜCHERL E., SCHWAB M. *Pflügers Arch.*, 1952, 254, 327.
5. — BUNNEL I. L., GRIFFITH F. R. *Am. J. Physiol.*, 1943, 138, 669.
6. — CAMMER L., GRIFFITH F. R. *Am. J. Physiol.*, 1939, 125, 699.
7. — McDOWALL R. J. S. The control of the circulation of the blood (suppl. volume). *Dawson London*, 1956, 241.
8. — GOLLWITZER-MEIER K., KRÜGER E. *Pflügers Arch.*, 1936, 237, 639.
9. — GRIFFITH F. R., HUMMEL L. E. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1930, 27, 1033.
10. — HÜRLIMANN A., BUCHER K. *Helv. Physiol. Acta*, 1950, 8, 331.

11. — JSSEKUTZ VON, B. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.*, 1941, 197
313.
12. — KRAMER K., SCHÄFER K. E. *Sitzungsberichte Heidelberger Akad. Math.-nat. Klasse*, 5. Abhandlung, 1939.
13. — KROGH A. *J. Physiol.*, 1919, 52, 409.
14. — LUNDHOLM, L. *Acta Physiol. Scand.*, Vol. 39 Suppl. 133, 1956.
15. — MEIER R., GROSS F., EICHENBERGER, E. *Helv. Physiol. Acta*, 1949, 7, 230.
16. — MEIER R., TRIPOD J., WIRZ E. *Helv. Physiol. Acta*, 1949, 7, 210.
17. — MEIERHOF O. *Die chemischen Vorgänge im Muskel*, Springer, Berlin, 1930.
18. — MILLIKAN G. *Proc. Roy. Soc. B.*, 1937, 123, 218.
19. — NAKAMURA H. *J. Physiol.*, 1921, 55, 100.
20. — OPITZ E., SCHNEIDER M. *Erg. Physiol.*, 1950, 46, 126.
21. — PAPPENHEIMER J. R. *J. Physiol.*, 1941, 99, 182.
22. — PIIPER J. *Pflügers Arch.*, 1956, 263, 364.
23. — RAPPORT D., KATZ L. N. *Am. J. Physiol.*, 1927, 80, 185.
24. — REIN H., SCHNEIDER M. *Pflügers Arch.*, 1938, 239, 451.
25. — REIN H., SCHNEIDER M. *Pflügers Arch.*, 1938, 239, 464.
26. — SUTHERLAND E. W. *Recent Progress in Hormone Research*, 1950, 5, 441.
27. — TRENDELENBURG P. *Die Hormone I*, Springer, Berlin, 1929, 296.
28. — VERZÁR F. *Pflügers Arch.*, 1920, 183, 239.
29. — VERZÁR F. *Erg. Physiol.*, 1916, 15, 1.
30. — WARBURG O., KUBOWITZ F. *Biochem. Z.*, 1929, 214, 5.

